

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
22. Februar 2001 (22.02.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/12237 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 49/00 (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/05418
- (22) Internationales Anmeldedatum:
13. Juni 2000 (13.06.2000)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (30) Angaben zur Priorität:
199 26 728.6 11. Juni 1999 (11.06.1999) DE
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): ESPE DENTAL AG [DE/DE]; Espe Platz, D-82229 Seefeld (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): GASSER, Oswald [DE/DE]; Höhenstrasse 10, D-82229 Seefeld (DE). GUGGENBERGER, Rainer [DE/DE]; Kienbachstrasse 2b, D-82211 Herrsching (DE). GANGNUS, Bernd [DE/DE]; Moosweg 2b, D-82346 Andechs (DE). HÄBERLEIN, Ingo [DE/DE]; Eichtwede 3, D-82362 Weilheim (DE).
- (74) Anwälte: ABITZ, Walter usw.; Abitz & Partner, Poschingerstrasse 6, D-81628 München (DE).
- Veröffentlicht:
— Mit internationalem Recherchenbericht.
— Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen einreffen.
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SUPPORT MATERIALS AND IMAGING METHOD FOR INTRAORAL DIAGNOSTIC PURPOSES

(54) Bezeichnung: TRÄGERMATERIALIEN UND ABBILDUNGSVERFAHREN FÜR INTRAORALE DIAGNOSEZWECKE

(57) Abstract: The invention relates to deformable, curable or film-forming support materials which contain diagnostically useful additives for locus-specific and substance-specific intraoral diagnostics. The invention also relates to methods for producing images for locus-specific and substance-specific intraoral diagnostics. According to the inventive methods, diagnostically useful additives are applied on deformable, curable or film-forming support materials that contain no diagnostically useful additives in such an amount that a diagnostic signal can be detected, thereby allowing to obtain the diagnostic result without performing a cultivation step.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft verformbare, härtbare oder filmbildende Trägermaterialien, welche diagnostisch nutzbare Zusatzstoffe für die orts- und stoffspezifische intraorale Diagnostik enthalten, sowie Verfahren zur Herstellung von Abbildungen für intraorale ort- und stoffspezifische Diagnosezwecke, bei welchen diagnostisch nutzbare Zusatzstoffe auf verformbare, härtbare oder filmbildende Trägermaterialien, die keine diagnostisch nutzbaren Zusatzstoffe enthalten, in einer solchen Menge aufgebracht werden, dass ein diagnostisches Signal wahrgenommen werden kann, wobei das diagnostische Ergebnis ohne Kultivierungsschritt erhalten wird.

Trägermaterialien und Abbildungsverfahren für intraorale Diagnosezwecke

- Die Erfindung betrifft verformbare, härtbare oder filmbildende Trägermaterialien für die intraorale Diagnostik, welche diagnostisch nutzbare Zusatzstoffe
5 enthalten. Ferner betrifft die Erfindung Verfahren zur Herstellung von Abbildungen für intraorale orts- und stoffspezifische Diagnosezwecke sowie Verfahren für die multiple sowie orts- und stoffspezifische Befunderhebung unter Verwendung der diagnostisch nutzbare Zusatzstoffe enthaltenden härtbaren oder filmbildenden Trägermaterialien. Derartige Zusatzstoffe ermöglichen dem
10 Fachmann die Herstellung von Abbildungen für den intraoral orts- und stoffspezifischen Nachweis von pathogenen Substanzen und/oder von Mikroorganismen oder zum intraoral orts- und stoffspezifischen Nachweis von Substanzen, die auf Munderkrankungen oder Heilungsprozesse hinweisen.
- 15 Insbesondere betrifft die Erfindung dentale Abformmaterialien für die intraorale Diagnostik, welche diagnostisch nutzbare Zusatzstoffe enthalten, sowie ein Verfahren zum Aufbringen diagnostisch nutzbarer Zusatzstoffe auf ausgehärtete Abformmassen, wobei die diagnostisch wirksamen Zusatzstoffe zum intraoral orts- und stoffspezifischen Nachweis von pathogenen Substanzen und/oder von
20 Mikroorganismen oder zum intraoral orts- und stoffspezifischen Nachweis von Substanzen, die auf Munderkrankungen oder Heilungsprozessen hinweisen, geeignet sind.
- Ebenso betrifft die Erfindung verformbare oder härtbare oder filmbildende
25 Trägermaterialien, insbesondere dentale Abformmaterialien, die intraorale Stoffe ortspezifisch aufnehmen können, wobei diese aufgenommenen intraoralen Stoffe es dem Fachmann erlauben, durch Aufbringen diagnostisch wirksamer Zusatzstoffe auf die Trägermaterialien Testverfahren durchzuführen, die zum intraoral orts- und stoffspezifischen Nachweis pathogener Substanzen und/oder
30 von Mikroorganismen oder die zum intraoral orts- und stoffspezifischen Nachweis von Substanzen, die auf Munderkrankungen oder Heilungsprozessen hinweisen, geeignet sind.

Der orts- und stoffspezifische Nachweis von Substanzen im Mundmilieu ist ein seit langem bearbeitetes Problem. Dem Fachmann sind Single-Site-Tests bekannt (z.B. EP-A-0 304 871), die alle darauf beruhen, dass von definierten
5 Punkten im Mundraum, beispielsweise Zahnfleischtaschen, Zahnoberflächen oder Zahnwurzelkanälen einzelne Proben genommen werden. Die anschließende Analyse dieser Proben erfolgt je nach Fragestellung mit den unterschiedlichsten Methoden, wobei vier generelle Ansätze zu unterscheiden sind:

- 10 1. Die mikrobiologische Befunderhebung erfolgt häufig nach mehrtägiger Bebrütung der Proben in geeigneten Kulturmedien, weil die ursprünglich vorhandene Zahl von Mikroorganismen für eine direkte Befunderhebung nicht ausreichend ist. Nach Vermehrung der Mikroorganismen werden die Colony-Forming-Units (CFU) gezählt und auf die in der Probe befindlichen Zahl von
15 Mikroorganismen geschlossen (Kneist, S.; Klein, C.; Rupf, S.; Eschrich, K. Quintessenz (1999) 50, 33-43). In diesen Testsystemen können sich die in der Probe befindlichen vitalen Mikroorganismen unter optimalen Bedingungen vermehren. Das Untersuchungsergebnis zeigt damit das maximal mögliche pathogene Potential des evaluierten Mikroorganismuses an, wenn sich der
20 durch definierte Kulturmedien selektiv angezogene Mikroorganismus im Mundraum ähnlich ungehindert vermehren könnte.

Bekanntlich liegen im Mundraum aber eben gerade nicht derartig optimale Wachstumsbedingungen vor, so dass das Testergebnis nur bedingt
25 aussagekräftig ist.

Darüber hinaus darf nicht übersehen werden, dass durch die Bebrütung der Proben eine Kultur pathogener Mikroorganismen angelegt wird, die mit den entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen zur Risikominimierung in der Praxis
30 behandelt werden müssen. Eine besondere Entsorgung ist erforderlich. Neben diesen Nachteilen sind die Bebrütungsverfahren zur mikrobiologischen Befunderhebung teuer und sehr zeitaufwendig.

2. Immunologische Methoden sind ein weiterer genereller Ansatz zur mikrobiologischen Befunderhebung in Single-Site-Tests. Hierbei werden monoklonale oder polyklonale Antikörper gegen Oberflächenstrukturen oder sezernierte Substanzen von Mikroorganismen eingesetzt. Darüber hinaus können mit entsprechenden Antikörpern beispielsweise auch Entzündungsvorgänge verfolgt werden. Beispielsweise sind hierfür WO-94/12877, US-5 665 559, WO-96/07103, WO-96/32647 zu nennen.
- Die immunologischen Methoden gemäß Absatz 2 sind im Vergleich zu den Bebrütungsverfahren gemäß Absatz 1 spezifischer, schneller und preisgünstiger, haben aber deutliche Schwächen in der Reproduzierbarkeit, die unter anderem durch die Probennahme bedingt werden. Beispielsweise befinden sich in einem Plaquebereich nicht nur vitale, sondern auch erhebliche Mengen abgestorbener Mikroorganismen. Je nach Probennahme kann das Verhältnis zwischen toten und vitalen Mikroorganismen unterschiedlich sein. Da die Antikörper nicht zwischen vitalen und toten Mikroorganismen unterscheiden können, ergibt sich eine unvorhersagbare Schwankungsbreite in der Ableitung des vorhandenen pathogenen Potentials der evaluierten Mikroorganismen (Aass, A.M.; Preus, H.R., Zambon, J.J., Gjermo, P. Scand J. Dent Res (1994) 102, 355 - 360).
3. Die Methode mit der höchsten Sensitivität beruht auf der Poly-Chain-Reaction-Technologie (PCR). Geringste Mengen Mikroorganismen können mit hoher Spezifität nachgewiesen werden. Allerdings ist die PCR-Technologie zeitaufwendig, komplex, kostenintensiv und in der Beherrschung nicht trivial (Rupf, S.; Kneist, S.; Merte, K.; Eschrich, K. Eur. J. Oral. Sci (1999) 107, 75 - 81).
4. Es wurden ferner einige Methoden beschrieben, die biochemische Marker nutzen, um Munderkrankungen zu diagnostizieren. Eine Übersicht bietet der Beitrag von J. Meyle, Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift (1999) 54, 73-77).

Die Aussagekraft der einzelnen biochemischen Marker muß differenziert unter Berücksichtigung der klinischen Studien bewertet werden und bleibt dem Fachmann vorbehalten. Hervorzuheben ist, dass die Bestimmung der biochemischen Marker mittels Single-Site-Methoden erfolgt. Beispielsweise wird auf die Patentschrift WO-98/21583 hingewiesen. Die hier benötigten Hilfswerkzeuge zeichnen sich dadurch aus, dass sie die zu untersuchenden Proben binden (WO-91/14000, EP-A-0 304 871, US-A-5 725 373). Für jede Probenstelle muß jeweils ein Hilfswerkzeug eingesetzt und individuell analysiert werden.

10

Prinzipiell haben alle aus dem Stand der Technik bekannten Single-Site-Methoden den entscheidenden Nachteil, dass eine näherungsweise vollständige Situationsbeschreibung im Mundraum nur mit einer hohen Zahl von Einzelproben gewonnen werden kann. Zur Probennahme werden häufig Papierspitzen verwendet, die in Zahnfleischtaschen oder Wurzelkanäle eingeführt werden (US-A-5 725 373, EP-A-0 304 871).

Es ist bekannt, dass die Parodontitisaktivität von Zahnfleischtasche zu Zahnfleischtasche in einem Patienten sehr unterschiedlich sein kann, obwohl sich die Parodontitiserreger ubiquitär in den Zahnfleischtaschen befinden. Für eine Befunderhebung müssen deshalb weit mehr als 25 Einzelproben genommen und untersucht werden, ohne sicherstellen zu können, dass nicht der eine oder andere Parodontitisherd unberücksichtigt bleibt.

Hieraus wird prinzipiell einsichtig, dass punktuelle Bestandsaufnahmen nur unbefriedigende Situationsbeschreibungen des Mundraumes zulassen. Der hohe Zeit- und Kostenaufwand der Single-Site-Techniken ist damit nur bedingt zu rechtfertigen. Single-Site-Techniken haben sich daher in der Diagnostik des Mundraumes nicht in der breiten Anwendung durchgesetzt.

30

Es besteht daher seit langem ein dringendes Bedürfnis, ein einfaches und kostengünstiges Verfahren zur gleichzeitigen multiplen sowie orts- und

stoffspezifischen intraoralen Befunderhebung im Mundraum zur Verfügung zu haben.

- Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung von Mitteln und Methoden zum intraoral orts- und stoffspezifischen sowie gleichzeitig multiplen Nachweis pathogener Substanzen und/oder von Mikroorganismen oder zum intraoral orts- und stoffspezifischen Nachweis von Substanzen, die auf Munderkrankungen oder Heilungsprozesse hinweisen.
- 10 Im Laufe der Beschreibung der Erfindung sind unter den nachzuweisenden pathogenen Substanzen und/oder Mikroorganismen oder Substanzen, die auf Munderkrankungen oder Heilungsprozessen hinweisen, beispielsweise nachfolgend aufgeführte zu verstehen:
- 15 1. Stoffwechselprodukte von Bakterien, Viren oder Pilzen, beispielsweise Antigene, Lipide, Proteine, Peptide, Polysaccharide, DNA, RNA, Zucker, Aminosäuren, Carbonsäuren, beispielsweise Milchsäure und Propionsäure, sowie andere niedermolekulare, anionische, kationische oder neutrale Substanzen sowie deren Kombinationen, die sich beispielsweise aus
20 ionischen, polaren, unpolaren, hydrophoben, kovalenten oder adhäsiven Wechselwirkungen ergeben.
 2. Oberflächenstrukturen von Bakterien, Viren oder Pilzen, bestehend beispielsweise aus Antigenen, Lipiden, Proteinen, Peptiden, Polysacchariden,
25 DNA, RNA, Zuckern, Aminosäuren oder anderen niedermolekularen, anionischen, kationischen oder neutralen Substanzen sowie deren Kombinationen, die sich beispielsweise aus ionischen, polaren, unpolaren, hydrophoben, kovalenten oder adhäsiven Wechselwirkungen ergeben.
 - 30 3. Humane bzw. tierische Substanzen, die als Antwort auf Infektionen durch Bakterien, Viren oder Pilze gebildet werden, bestehend beispielsweise aus Antikörpern, Antigenen, Lipiden, Proteinen, Peptiden, Polysacchariden, DNA,

RNA, Zuckern, Aminosäuren oder anderen niedermolekularen, anionischen, kationischen oder neutralen Substanzen sowie deren Kombinationen, die sich beispielsweise aus ionischen, polaren, unpolaren, hydrophoben, kovalenten oder adhäsiven Wechselwirkungen ergeben.

5

4. Humane bzw. tierische Substanzen, die auf Munderkrankungen hinweisen, die nicht *a priori* auf eine Infektion durch Bakterien, Viren oder Pilze beruhen (beispielsweise Krebserkrankungen), bestehend beispielsweise aus Antikörpern, Antigenen, Lipiden, Proteinen, Peptiden, Polysacchariden, DNA,
10 RNA, Zuckern, Aminosäuren oder anderen niedermolekularen, anionischen, kationischen oder neutralen Substanzen sowie deren Kombinationen, die sich beispielsweise aus ionischen, polaren, unpolaren, hydrophoben, kovalenten oder adhäsiven Wechselwirkungen ergeben.

15 5. Substanzen, die sich in Strukturen befinden, die als die Folge von oder die Voraussetzung für die Entstehung von Munderkrankungen, beispielsweise Plaque oder Biofilm, bekannt sind, bestehend beispielsweise aus Antikörpern, Antigenen, Lipiden, Proteinen, Peptiden, Polysacchariden, DNA, RNA, Zuckern, Aminosäuren oder anderen niedermolekularen, anionischen,
20 kationischen oder neutralen Substanzen sowie deren Kombinationen, die sich beispielsweise aus ionischen, polaren, unpolaren, hydrophoben, kovalenten oder adhäsiven Wechselwirkungen ergeben.

25 6. Substanzen die auf laufende Heilungsprozesse hinweisen, die als die Folge von Munderkrankungen oder Verletzungen, beispielsweise Gewebe und/oder Knochenregeneration, bekannt sind, bestehend beispielsweise aus Antikörpern, Antigenen, Lipiden, Proteinen, Peptiden, Polysacchariden, DNA, RNA, Zuckern, Aminosäuren oder anderen niedermolekularen, anionischen, kationischen oder neutralen Substanzen sowie deren Kombinationen, die sich
30 beispielsweise aus ionischen, polaren, unpolaren, hydrophoben, kovalenten oder adhäsiven Wechselwirkungen ergeben.

Die vorstehend aufgeführten Substanzen stehen exemplarisch für solche Substanzen, die alleine oder in Kombination für diagnostische Zwecke intraoraler Erkrankungen genutzt werden können und werden nachfolgend auch als Marker-Verbindungen bezeichnet.

5

Erfindungsgemäß wird die beschriebene Aufgabe gelöst durch verformbare, härtbare oder filmbildende Trägermaterialien, wobei diese Markerverbindungen binden bzw. aufnehmen, so dass die Diagnose am bzw. im Trägermaterial erfolgt. Die Erfindung betrifft verformbares, härtbares oder filmbildendes Trägermaterial, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass es für die orts- und stoffspezifische intraorale Diagnose diagnostisch nutzbare Zusatzstoffe enthält, die ohne Kultivierungsschritt zu einem diagnostischen Ergebnis führen. Die diagnostisch nutzbaren Zusatzstoffe dienen insbesondere zum intraoralen ortsspezifischen Nachweis von pathogenen Substanzen und/oder von Mikroorganismen oder zum intraoralen ortsspezifischen Nachweis von Substanzen, die auf Munderkrankungen oder Heilungsprozesse hinweisen. Die Zusatzstoffe können dabei in mikroverkapselter Form vorliegen. Die Trägermaterialien sollten mindestens soviel diagnostische Zusatzstoffe enthalten, dass ein diagnostisches Signal wahrgenommen werden kann.

20

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Abbildungen für intraorale orts- und stoffspezifische Diagnosezwecke, welche dadurch gekennzeichnet ist, dass diagnostisch nutzbare Zusatzstoffe auf verformbare, härtbare oder filmbildende Trägermaterialien, die keine diagnostisch nutzbaren Zusatzstoffe enthalten, in einer solchen Menge aufgebracht werden, dass ein diagnostisches Signal wahrgenommen werden kann, wobei die Zusatzstoffe ohne Kultivierungsschritt zu einem diagnostischen Ergebnis führen.

25

Die Erfindung betrifft auch Verfahren für die gleichzeitige multiple sowie orts- und stoffspezifische intraorale Befunderhebung, umfassend die Schritte: Abdrucknahme mit verformbarem, härtbarem oder filmbildendem Trägermaterial, das diagnostisch wirksame Zusatzstoffe enthält, und gegebenenfalls Auftragen

30

weiterer diagnostisch wirksamer Zusatzstoffe, oder Abdrucknahme mit verformbarem, härtbarem oder filmbildendem Trägermaterial, das keine diagnostisch wirksamen Zusatzstoffe enthält, und Auftragen diagnostisch wirksamer Zusatzstoffe.

5

Die erfindungsgemäß verwendbaren diagnostisch nutzbaren Zusatzstoffe sind zum Teil kommerziell erhältlich und können gegebenenfalls physikalisch, chemisch, biochemisch oder gentechnologisch verändert werden, wobei dies insbesondere für Enzyme und deren Substrate, für Antikörper und deren
10 Antigene und für Oligonukleotide und Polynukleotide gilt.

Die diagnostisch nutzbaren Zusatzstoffe erlauben dem Fachmann die Durchführung diagnostischer Testverfahren, die zum intraoralen orts- und stoffspezifischen Nachweis pathogener Substanzen und/oder von
15 Mikroorganismen oder die zum intraoral orts- und stoffspezifischen Nachweis von Substanzen, die auf Munderkrankungen oder Heilungsprozesse hinweisen, geeignet sind.

Zu den diagnostizierbaren Munderkrankungen gehören auch Karies, Early Onset
20 Parodontitis, präpubertale Parodontitis, juvenile Parodontitis, schnell verlaufende progressive Parodontitis (RPP), adulte Parodontitis, refraktäre Parodontitis, Gingivitis, Halitosis, Infektionen mit *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Candida lusitanae*, *Candida dubliniensis*, Krebs.

25 In Zahnfleischtaschen können sich Bakterien befinden, die den in Cystein oder Methionin befindlichen Schwefel in Form von flüchtigen Schwefelverbindungen wie Mercaptane oder Schwefelwasserstoff freisetzen. Daneben sind dissimilatorische sulfatreduzierende Bakterien bekannt, deren Schwefelwasserstoffbildung mit der Sulfatreduktion korreliert ist. Durch die
30 Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien und die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens lassen sich die Bildungsraten von Schwefelwasserstoff und Mercaptanen, bevorzugt Methylmercaptan in

- Zahnfleischtaschen messen. Darüber hinaus können die bakteriellen Enzymaktivitäten, bevorzugt Methionin- γ -lyase, besonders bevorzugt Cysteindesulphydrase, die die Bildung der flüchtigen Schwefelverbindungen katalysieren, als Maß für die Halitosisaktivität von Zahnfleischtaschen gemessen werden. Darüber hinaus kann die Gegenwart der für die Freisetzung verantwortlichen Bakterien, bevorzugt Fusobakterien, Porphyromonas, Veillonella, Clostridium und Treponema, mit polyklonalen Antikörpern und deren Subklassen oder monoklonalen Antikörpern bestimmt werden.
- 10 Die verschiedenen Formen der Parodontitis sind kausal mit der Infektion durch Actinobacillus actinomycetemcomitans, Bacterioides forsythus, Campylobacter rectus, Capnocytophage ochracea, Capnocytophage gingivalis, Eikenella corrodens, Fusobacterium nucleatum, Porphyromonas asaccharolyticus, Porphyromonas gingivalis, Prevotella dentalis, Prevotella intermedia, Prevotella
- 15 nigrescens, Treponema denticola verbunden. Durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien und die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens lassen sich Gegenwart und Menge der Bakterien in der Sulkusflüssigkeit bestimmen. Hierfür eignen sich spezifische polyklonale Antikörper und deren Subklassen oder monoklonale Antikörper, die gegen
- 20 Oberflächenantigene dieser Bakterien, beispielsweise Fimbriae, extrazelluläre Polysaccharide, Adhesine gerichtet sind.

- Durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien und die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens können in der Sulkusflüssigkeit
- 25 Enzymaktivitäten gemessen werden, die einen Hinweis auf die Gegenwart und metabolische Aktivität eines Bakteriums oder einer Gruppe der genannten Bakterien ergeben. Die Trypsin-ähnliche Protease-Aktivität, bevorzugt die Dipeptidylpeptidase-Aktivität, besonders bevorzugt Arg-Gingipain-Aktivität und Lys-Gingipain-Aktivität, wird diagnostisch genutzt. Zur Bestimmung der Arg-Gingipain-Aktivität können synthetische Peptide eingesetzt werden, die
- 30 mindestens ein Arg-Rest (in P1-Position) neben der detektierbaren Abgangsgruppe enthalten. Zur Bestimmung der Lys-Gingipain-Aktivität können

synthetische Peptide eingesetzt werden, die mindestens ein Lys-Rest (in P1-Position) neben der detektierbaren Abgangsgruppe enthalten. Neben p-Nitroanilin-Derivaten, beispielsweise N α -Benzoyl-DL-arginin-p-nitroanilid, 2-Naphtylamin-Peptidderviaten, beispielsweise N α -Benzoyl-DL-arginin- β -naphtylamid können 6-Aminoquinolin-Peptidderivate, Rhodamin-Peptidderivate sowie Cumarin-Peptidderivat, beispielsweise 7-Amido-4-methylcumarin, wie N-t-Boc-Val-Pro-Arg-7-Amido-4-methylcumarin und 7-Amino-4-chloromethylcumarin, wie N-t-Boc-Val-Pro-Arg-7-Amido-4-chloromethylcumarin als detektierbare Abgangsgruppen eingesetzt werden.

10

Durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien und die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens lassen sich mit polyklonalen Antikörpern und deren Subklassen oder monoklonalen Antikörpern die bakteriellen Substanzen diagnostizieren, die zur Induktion von Zytokinen führen. Bevorzugt werden Antikörper gegen Lipopolysaccharide, Lipoarabinomannan, Peptidoglycane, Teichonsäurederivate, extrazelluläre Polysaccharide und Lipid A.

Durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien und die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens kann die durch Parodontitiserreger induzierte Zytokinbildung mit polyklonalen Antikörpern und deren Subklassen oder monoklonalen Antikörpern diagnostiziert werden. Antikörper gegen die Interleukine IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, Tumornecrosisfaktor TNF α , Interferone α, β, γ , Colony-forming Faktoren M-CSF, Wachstumsfaktoren EGF, TGF α und Chemokine MCP können eingesetzt werden.

Durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien und die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens kann die Zerstörung parodontalen Gewebes über die Enzymaktivitäten von alkalischer Phosphatase, Arylsulfatase, Aspartataminotransferase, β -Glucuronidase, Cathepsine (G,B,D), Elastase, Hyaluronidase, Lactatdehydrogenase, Lysozym, Matrixmetalloproteinasen (Kollagenasen, Gelatinasen), Tissue Inhibitors

Metalloproteinases (TIMP), Stromelysin, Lactoferrin, Tryptase und Myeloperoxidase diagnostiziert werden.

Durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien und die
5 Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens können mit polyklonalen Antikörpern und deren Subklassen oder monoklonalen Antikörpern die molekularen Marker für Gingivitis diagnostiziert werden. Zu diesen gehören Zytokine, beispielsweise Interleukine IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, TNF α und Arachidonsäurederviate, beispielsweise Prostaglandin E₂.

10

Karies ist kausal mit der Infektion durch *Streptococcus salivarius salivarius*,
Streptococcus vestibularis, *Streptococcus thermophilus*, *Streptococcus mutans*,
Streptococcus rattus, *Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus cricetus*,
Streptococcus downei, *Streptococcus macacae*, *Streptococcus ferus*,
15 *Streptococcus milleri*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*,
Streptococcus intermedius, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*,
Streptococcus sanguis, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus parasanguis*,
Streptococcus crista, *Streptococcus mitior*, *Lactobacillus acidophilus*,
Lactobacillus alimentarius, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus buchneri*,
20 *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus paracasei* ss *paracasei*, *Lactobacillus*
paracasei ss *rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei* ss *tolerans*, *Lactobacillus*
delbrueckii, *Lactobacillus delbrueckii* ss *lactis*, , *Lactobacillus delbrueckii* ss
delbrueckii, , *Lactobacillus delbrueckii* ss *bulgaricus*, *Lactobacillus endocarditis*,
Lactobacillus fermentum, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus pseudopiantarum*,
25 *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius*, *Actinomyces israelii*,
Actinomyces odontolyticus, *Actinomyces actinomycetemcomitans*, *Eikenella*,
Branhamella catarrhalis, *Veillonella alcalescens*, *Veillonella parvula*, *Actinomyces*
naeslundii, *Rothia dentocariosa*, verbunden. Durch die Verwendung der
erfindungsgemäßen Trägermaterialien und die Anwendung des
30 erfindungsgemäßen Verfahrens können mit polyklonalen Antikörpern und deren
Subklassen oder monoklonalen Antikörpern, die gegen die verschiedenen
Oberflächenantigene dieser Bakterien, beispielsweise Proteine,

Lipopolysaccharide, Glycoproteine, Fimbriae, extrazelluläre Pollysaccharide, Adhesine, Lipoteichonsäurederivate, Glucan-Bindungsproteine, Collagen-Bindungsproteine gerichtet sind, Gegenwart und Menge der kariogenen Bakterien diagnostiziert werden.

5

Durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien und die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens können extrazelluläre Enzymaktivitäten kariogener Bakterien diagnostiziert werden, beispielsweise Proteasen, bevorzugt Glucosyltransferasen, Glucanase, Fructosyltransferase,

10 Fructanase.

Durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien und die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens können Stoffwechselprodukte kariogener Bakterien diagnostiziert werden, beispielsweise Buttersäure, Ameisensäure, bevorzugt Essigsäure, Propionsäure, besonders bevorzugt
15 Milchsäure. Die mit der Säurefreisetzung einhergehende Versauerung des umgebenden Milieus kann darüber hinaus mit pH-Indikatoren, beispielsweise mit Bromphenolblau, Kongorot, Bromkresolblau, bevorzugt Rhodolderivate, besonders bevorzugt Oregon Green-Derivate, nachgewiesen werden. Als Folge
20 der Versauerung des pHs im umgebenden Milieu, wie Plaque, werden aus der Zahnhartsubstanz Calciumionen herausgelöst. Durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien und die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens kann dieser Prozess mit Calciumindikatoren, beispielsweise Calcium Crimson, bevorzugt Calcium Green, Calcium Orange,
25 besonders bevorzugt Calcium Oregon Green 488 BAPTA, diagnostiziert werden.

Durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien und die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens kann die Zunahme oder die Abnahme der oben genannten Markerverbindungen als Maß für den
30 Heilungsprozess herangezogen werden.

Die Liste der Markerverbindungen ist beispielhaft und nicht limitierend für die Erfindung.

Überraschend ist, dass trotz der ablaufenden dynamischen Prozesse in der Mundhöhle, die einem ständigen Flüssigkeitsaustausch durch die Sekrete der Speicheldrüsen und der Sulkusflüssigkeit unterliegt, ausreichend hohe Konzentrationen von Marker-Verbindungen auf den Oberflächen der erfindungsgemäßen Trägermaterialien oder in den Trägermaterialien erhalten werden, die es gestatten, eine sichere Diagnose auch im Rahmen von Routinebehandlungen zu realisieren.

Vorteilhaft ist es, dass durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien oder durch den Einsatz des erfindungsgemäßen Verfahrens eine nahezu komplette Situationsbeschreibung des Mundraumes, unter Verzicht einer großen Anzahl von Einzelproben, sowie eine Archivierung des momentanen Krankheitsbildes möglich ist. Hierbei ist besonders die Verwendung von additionsvernetzenden Silikonabformmaterialien von Interesse, da die Abdrücke praktisch unbegrenzt haltbar sind. Gegebenenfalls können zur Archivierung des momentanen Krankheitsbildes die Abdrücke auch mittels Photographie, digitalen Kameras, UV-VIS bzw. Fluoreszenz-Scanner erfasst und mittels Bilddokumentationssoftware ausgewertet werden.

Vorteilhaft ist es außerdem, dass durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien und die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens eine nahezu komplette Situationsbeschreibung der einzelnen Zähne, unter Verzicht einer großen Anzahl von Einzelproben, sowie eine Archivierung des momentanen Krankheitsbildes möglich ist. Neben okklusalen Kauflächen und vestibulären, lingualen, koronalen, apikalen, zervikalen, gingivalen, inzistalen Bereichen eines Zahnes werden durch die Zeichnungsschärfen der Trägermaterialien auch die interproximalen Bereiche zwischen den Zähnen erfaßt.

Vorteilhaft ist es auch, dass durch die Anwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien oder des erfindungsgemäßen Verfahrens gegebenenfalls Flüssigkeit aus den Zahnfleischtaschen gesammelt und der orts- und substanzspezifischen Diagnose zugeführt werden kann. Eine nahezu komplette
5 Situationsbeschreibung der einzelnen parodontalen Taschen, unter Verzicht einer großen Anzahl von Einzelproben, sowie eine Archivierung des momentanen Krankheitsbildes ist damit möglich.

Vorteilhaft ist überdies, dass die orts- und stoffspezifische intraorale Diagnose
10 derart erfolgt, dass die diagnostisch nutzbaren Zusatzstoffen den Patienten nicht belasten, weil die Abgabe der diagnostisch nutzbaren Zusätze vermieden wird. Die diagnostisch nutzbaren Zusatzstoffe sind damit keine Modifikationssubstanzen, die die intraoral ablaufender Prozesse modifizieren. Eine wiederholte Anwendung der orts- und stoffspezifischen intraoralen Diagnose
15 zum Verfolgen des Behandlungsverlaufes wird damit ermöglicht.

Vorteilhaft ist es ferner, dass durch die Anwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien oder des erfindungsgemäßen Verfahrens das zeitaufwendige Kultivieren oder Inkubieren pathogener Mikroorganismen entfällt und somit auch
20 das mit der Vermehrung pathogener Keime verbundene Risiko minimiert wird. Ein besonders großer Vorteil der erfindungsgemäßen Methode besteht gerade darin, dass die Nachweise auch dann gelingen, wenn die Konzentrationen der nachzuweisenden Substanzen im Abbildungsmaterial sehr gering sind.

25 Vorteilhaft ist zusätzlich, dass das Diagnoseergebnis vom Abdruck gegebenenfalls auf ein Positivabdruck übertragbar ist. Dies ist beispielsweise mit Gips, Hydrogelen, Modellsilikon oder ähnlichen Massen möglich. Die Zuordnung der Diagnosesignale im Abdruck zu den einzelnen Zähnen wird damit erleichtert.

30

Mit den erfindungsgemäßen Trägermaterialien gelingt auch der direkte orts- und stoffspezifische Nachweis von Mikroorganismen auf den Zähnen, ohne die auf

den Trägermaterial haftenden Mikroorganismen kultivieren oder inkubieren zu müssen. Somit entfällt beispielsweise auch der Zusatz von Nährstoffen zum Trägermaterial, wie dies in der US-A-4 976 951 beschrieben ist.

- 5 Ebenso vorteilhaft ist die Einfachheit der beschriebenen Verfahren, die bei vielen Erkrankungen eine problemlose Früherkennung bzw. Frühdiagnose mit geringem Aufwand und ohne wesentliche Mehrkosten für den Behandler und den Patienten gestattet.
- 10 Als Trägermaterial kommen beispielsweise dentale Abformmassen oder Filme, jeweils auf Silikon-, Polyether-Silikon-, Polyether-, Alginat- oder Hydrokolloidbasis in Frage. Für manche Anwendungsbereiche, wie der Kariesdiagnose werden Alginat, bevorzugt ohne Zusatz von Phosphaten oder Pyrophosphaten verwendet. Ebenso geeignet als Trägermaterial sind alle anderen bekannten
- 15 Kunststoffe, beispielsweise Polyethylene, Polypropylene, Poly(meth)acrylate, Polyurethane, Polycarbonate, Polysulfid, Polyvinylchloride oder Kautschuk. Darüber hinaus sind Hydrogele, beispielsweise auf Polyvinylpyrrolidon- oder Polyvinylalkoholbasis, als Trägermaterial geeignet. Gleichfalls geeignet für die Durchführung der erfindungsgemäßen Verfahren sind dentale
- 20 Gipszubereitungen, nicht auszuhärtende plastische Massen, wie Knetmassen oder Festkörperdispersionen in Flüssigkeiten, beispielsweise Pasten und ähnliche Massen aus Silikon, Wachsen, Gelatine, Stärke, Fette und den oben genannten Trägermaterialien.
- 25 Die Basis vieler Abdruckmassen bilden additionsvernetzende oder kondensationsvernetzende Silikone, Polyether-Silikone oder Polyether. Diese Materialien sind im Stand der Technik ausführlich beschrieben worden, so dass es sich erübrigt, hier näher darauf einzugehen. Additions- oder kondensationsvernetzende Silikone sind beispielsweise in der US-A-3 897 376, in
- 30 der EP-B-0 231 420 sowie in der dort auf Seite 3 erwähnten US-A-4 035 453, weiterhin in der EP-A-0 480 238 (siehe insbesondere Seite 2, Zeilen 3 - 26) und in der EP-B-0 268 347 beschrieben. Die Offenbarung dieser Schriften soll hier

durch Inbezugnahme mitumfasst sein. Polyether-Silikone sind unter anderem beispielsweise in der DE-A-37 41 575 sowie in der DE-A-38 38 587 beschrieben, deren Offenbarung hier ebenfalls mitumfasst sein soll. Polyether sind beispielsweise in der DE-B-17 45 810, DE-A-43 06 997, DE-A-40 93 555, DE-C-
5 25 15 593, DE-A-197 19 438 und US-A-34 53 242 beschrieben, deren Offenbarung hier gleichfalls mitumfasst sein soll. Bevorzugt werden Abformmassen auf N-Alkylaziridinopolyetherbasis.

Insbesondere sind Trägermaterialien auf Polyetherbasis geeignet. Hierbei
10 umfassen die Massen beispielsweise folgende Bestandteile:

- (A) 30 bis 96,9999, bevorzugt 40 bis 88,99, besonders bevorzugt 45 bis 80,49 Gew.-% mindestens eines N-Alkylaziridinopolyethers mit einer Molmasse im Bereich von 1.000 bis 20.000 g/Mol und einer Aziridinoäquivalentmasse im
15 Bereich von 500 bis 8.000 g/Äquivalent,
- (B) 1 bis 10, bevorzugt 1 bis 5, besonders bevorzugt 1,5 bis 3 Gew.-% Startersubstanzen, die geeignet sind, die Aushärtung der N-Alkylaziridinopolyether zu bewirken,
- (C) 1 bis 50, bevorzugt 5 bis 45, besonders bevorzugt 8 bis 43 Gew.-%
20 organische Verdünnungsmittel,
- (D) 1 bis 50, bevorzugt 5 bis 40, besonders bevorzugt 10 bis 30 Gew.-% Modifikatoren, einschließlich Füllstoffen, Farbstoffe, Pigmente, Thixotropiemittel, Fließverbesserer, polymere Eindicker, oberflächenaktiven Substanzen, Geruchsstoffe und Geschmacksstoffe,
- 25 (E) 0,0001 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 0,01 bis 1 Gew.-% diagnostische Zusatzstoffe.

Bestandteil (A) umfasst N-Alkylaziridinopolyether, wobei die Polyether-Grundkörper Homopolymere aus Ethylenoxid, Propylenoxid oder
30 Tetrahydrofuran, statistische Co- und Terpolymere der genannten Monomeren und bzw. oder Blockcopolymere aus Ethylenoxid und Propylenoxid sein können.

Für die Verwendung in zweikomponentigen Abformmassen sind solche Startersubstanzen gemäß Bestandteil (B) geeignet, die eine Aushärtung der gemischten Zubereitung in einem Zeitraum von 1 bis 20 Minuten zu einem elastischen Festkörper ermöglichen, wobei dieser Festkörper die Anforderungen an eine elastische Abformmasse gemäß DIN / EN 2482 erfüllt und eine Shore A-Härte (DIN 53505) von mindestens 20 nach 24 Stunden Lagerzeit besitzt.

Als Starter der Katalysatorkomponente können viele der bekannten Starter eingesetzt werden. Zweckmäßigerweise verwendet man solche Starter bzw. Startersysteme, die eine einfache Einstellung des Aushärtungsverlaufs zulassen, keine Nebenwirkungen erzeugen und die reproduzierbare Erreichung der erforderlichen Niveaus der mechanischen Eigenschaften ermöglichen.

In der DE-C-914 325 wird die Verwendung von Oxonium-, Ammonium- und Sulfoniumsalzen als Startersubstanzen vorgeschlagen.

Eine zusammenfassende Darstellung der für die Aushärtung von N-Alkylaziridinverbindungen verwendeten Startersubstanzen ist in O. C. DERMER, G. E. HAM, „Ethylenimine and other Aziridines“ Academic Press (1969) enthalten.

Als prinzipiell geeignete Polymerisationsauslöser haben sich demnach eine große Anzahl von Verbindungsklassen und Verbindungen erwiesen. In der praktischen Anwendung der kationischen Polymerisation von Aziridinopolyethern ist es aber sehr schwierig, den gewünschten Abbindeverlauf mit ausreichend langer Verarbeitungszeit und schneller Endaushärtung einzustellen. Dieses Ziel kann durch die Verwendung von speziellen Trisalkylsulfoniumsalzen erreicht werden, wie sie beispielsweise in der EP-A-0 110 429 beschrieben sind.

Unter Verwendung von speziellen Trisalkylsulfoniumsalzen sind die Kriterien der Härtingsgeschwindigkeit und der Eigenschaften des elastischen Festkörpers prinzipiell erreichbar.

In der Patentanmeldung DE-A-100 18 918 werden Starter beschrieben, die der Katalysatorkomponente einen lediglich geringen Säuregrad verleihen und die eine gut einstellbare, relativ lange Verarbeitungszeit nach erfolgter Mischung von Basiskomponente und Katalysatorkomponente ermöglichen.

5

Startersysteme dieses Typs sind geeignet, die Basispasten in der notwendigen Geschwindigkeit auszuhärten. Durch ihre Verwendung sind die gewünschten Eigenschaften des elastischen Festkörpers erreichbar.

- 10 Die Patentanmeldung DE-A-199 42 459 beschreibt Elastomermassen mit verbesserter Katalysatorkomponente, die sich durch eine erhöhte Dehnbarkeit auszeichnen. Gemäß dieser Erfindung werden Borsäurekomplexe als Starter eingesetzt. Diese Starter haben sich für die Aushärtung der N-Alkylaziridinopolyether besonders bewährt.

15

Als organisches Verdünnungsmittel, entsprechend Bestandteil (C), werden Polyetherpolyole, wie Polypropylenglykole oder Mischpolyetherole mit Tetrahydrofuran- und/oder Ethylenoxid- und/oder Propylenoxid-Einheiten, Polyesterpolyole, wie Polycaprolactondiole und Polycaprolactontriole, 20 Polycarbonatdiole, aliphatische Ester, Öle, Fette, Wachse, aliphatische Kohlenwasserstoffe, araliphatische Kohlenwasserstoffe sowie ein- oder mehrfunktionelle Ester von mehrwertigen Säuren, wie Phthalsäure oder Zitronensäure oder Ester oder Amide von Alkylsulfonsäuren und Arylsulfonsäuren, verwendet.

25

Die Modifikatoren gemäß Bestandteil (D) sind meist feinteilige Füllstoffe, wie Alumosilikate, Fällungskieselsäuren, Quarzmehl, Wollastonit, Glimmermehl und Diatomeenerde, sowie Farbstoffe und Pigmente, deren Zusatz eine bessere Beurteilung der Mischgüte ermöglicht und die Verwechslungsgefahr vermindert, 30 Thixotropiemittel, wie feindisperse Kieselsäuren und andere das Fließverhalten beeinflussende Zusätze, wie polymere Eindicker, weiterhin oberflächenaktive

Substanzen zur Einstellung des Anfließverhaltens sowie Geruchsstoffe und Geschmacksstoffe.

Ein weiteres mögliches Trägermaterial kann auch eine polymerisierbare
5 Flüssigkeit oder eine Lösung einer polymeren Substanz sein, die auf die zu
untersuchenden Stellen aufgesprüht oder aufgetragen, beispielsweise
aufgepinselt wird. Typischerweise handelt es sich hierbei um Lacke auf
Nitrocellulosebasis mit einem flüchtigen Lösungsmittel sowie gegebenenfalls
10 weiteren Hilfsstoffen, die zu einer festen Schicht aushärten, die nach Aufnahme
der Markerverbindung vom Substrat abgezogen werden kann. Verwendbar sind
allgemein alle Polymeren, die in geeigneten leicht flüchtigen Lösungsmitteln
aufgenommen werden können. Bekannt ist beispielsweise auch die Verwendung
von Polyurethanen in Aceton. Geeignete filmbildende Systeme sind aus der
Farben- und Lackchemie hinreichend bekannt.

15

Das erfindungsgemäße Trägermaterial kann zunächst die zu untersuchende
Markerverbindung intraoral ortsspezifisch aufnehmen. Die Markerverbindung wird
in einer anschließenden Prozedur auf bzw. im Trägermaterial orts- und
stoffspezifisch nachgewiesen, quantifiziert bzw. diagnostisch evaluiert, wobei die
20 Markerverbindung auch erst als Folge einer katalytischen, chemischen,
biochemischen Reaktion gebildet werden kann. Die zu analysierende
Markerverbindung kann beispielsweise über ionische, polare, unpolare oder
hydrophobe Wechselwirkungen auf bzw. im Trägermaterial örtlich fixiert werden.
Die Ausbildung von Mikrostrukturen und/oder Mikroräumen in den
25 Trägermaterialien beispielsweise in Form von Schäumen kann die Aufnahme und
Fixierung der zu untersuchenden Markerverbindungen unterstützen.

Das Trägermaterial enthält in einer bevorzugten Ausführungsform mindestens
eine Komponente oder aber zur Vereinfachung der diagnostischen Prozedur alle
30 benötigten Komponenten des diagnostischen Testsystems. Diese diagnostischen
Zusätze können beispielsweise über ionische, polare, unpolare oder hydrophobe
Wechselwirkungen auf bzw. im Trägermaterial örtlich fixiert werden. Eine örtliche

Fixierung von diagnostischen Zusätzen ist auch dadurch möglich, dass die diagnostischen Zusätze zuerst an hochmolekulare Träger fixiert und anschließend in die Trägermasse eingeknetet werden. Hierdurch wird die Diffusionsbewegung der diagnostischen Zusätze im Trägermaterial kontrolliert.

5 Die Ausbildung von Mikrostrukturen und/oder Mikroräumen in den Trägermaterialien beispielsweise in Form von Schäumen kann die Aufnahme und Fixierung der Komponenten unterstützen. Die Komponenten können in den erfindungsgemäßen Trägermaterialien frei verfügbar oder in einer anderen Phase vorliegen.

10

Die erfindungsgemäßen Trägermaterialien enthalten 0,0001 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 0,01 bis 1 Gew.-% diagnostische Zusätze, jedoch mindestens soviel Zusätze, dass die gewünschte Wirkung wahrgenommen werden kann. Bei der Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens müssen diagnostische Zusätze
15 in einer solchen Menge auf Trägermaterialien aufgebracht werden, dass die gewünschte Wirkung wahrgenommen werden kann.

Erwünschte Wirkungen können alle wahrnehmbaren Signale sein. Hierunter mit eingeschlossen sind beispielsweise Farbsignale, beispielsweise fluoreszierende,
20 UV-, VIS-, phosphoreszierende oder lumineszierende Signale, die gegebenenfalls mit speziellen Geräten detektiert werden müssen. Ebenso können Signale durch Anwendung der erfindungsgemäßen Verfahren erzeugt werden, die durch Thermographie, Spektroskopie, Chromatographie oder auch durch Analyse der Topographieänderung der Trägermaterialien wahrgenommen werden können.

25

Diagnostische Zusätze sind beispielsweise, ohne dass die folgende Aufzählung limitierend für die vorliegende Erfindung zu verstehen wäre:

- Farbstoffindikatoren, beispielsweise pH-Indikatoren, wie Bromphenolblau,
30 Kongorot, Bromkresolgrün, Oregon Green-Derivate, Rhodol-Derivate, Redox-Indikatoren, wie Methylenblau; 5-Cyano-2,3-ditolyltetrazoliumchlorid (CTC), 2-(4-Iodophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-phenyl-2H-tetrazoliumchlorid (INT), 8-

- Dimethylamino-2,3-benzophenoxazin (Meldola's Blau), 1-Methoxyphenazinmethosulphat (MPMS), 5-(3-Carboxymethoxyphenyl)-2-(4,5-dimethylthiazolyl)-3-(4-sulphophenyl)tetrazolium (MTS), 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (MTT), 3,3'-(3,3'-Dimethoxy-4,4'-biphenylene)-bis[2-(4-nitrophenyl-5-phenyl)]-2H-tetrazoliumchlorid (NBT), Nitrotetrazoliumviolett (NTV), Phenazinmethosulphat (PMS), Natrium-3'-[1-[(phenylamino) carbonyl]-3,4-tetrazolium]bis(4-methoxy-6-nitro)benzolsulfonsäure (XTT), Phenazinethosulfat (PES), WST-1)
- Fluoreszenzindikatoren, beispielsweise Oregon Green 488 BAPTA, Calcium Green, Calcium Orange, Calcium Crimson,
 - Chemolumineszenz-Indikatoren,
 - Vitalitätsindikatoren, beispielsweise 5-Bromo-2' deoxyuridine,
 - Andere Farbstoffindikatoren, beispielsweise p-Nitroaniline-Derivate, 2-Naphthylamin-Derivate, 7-Amino-4-methylcoumarin-Derivate, 7-Amino-4-chloromethylcoumarin-Derivate, 6-Aminoquinolin-Derivate, Rhodamin-Derivate, 5,5'-Dithiobis-(2-nitrobenzoesäure), Monobrombiman-Derivate, Tetramethylrhodamin-Derivate, Eosin-Derivate, Erythrosin-Derivate, Texas Red-Derivate, Coumarin-Derivate, Pyridyloxauzol-Derivate, Benzofurazan-Derivate, Naphtalin-Derivate, Didansyl-Cysteine, Dansyl-Derivate, Aziridin-Derivate, Pyren-Derivate, Coomassie Blau)

Darüber hinaus können die Indikatorsubstanzen beispielsweise kovalent an Enzymen, Proteinen, Glycoproteinen, Lipopolysacchariden, Polysacchariden, polyklonalen und monoklonalen Antikörpern, DNA, RNA Zellorganellen oder Mikroorganismen gebunden sein.

Unter diagnostischen Zusätzen werden auch Antikörper, die gegen Markerverbindungen gerichtet sind, sowie polyklonale Antikörper und deren Subklassen, sowie monoklonale Antikörper verstanden. Darüber hinaus können die Antikörper beispielsweise kovalent an Enzymen, Proteinen, Glycoproteinen, Lipopolysacchariden, Polysacchariden, DNA, RNA, Zellorganellen, Mikroorganismen oder anderen Trägermaterialien gebunden sein.

Diagnostische Zusätze können Enzyme folgender Klassen sein, wobei die folgende Aufzählung beispielsweise und nicht limitierend für die Erfindung ist:

- 5 • Oxidoreductasen und deren Unterklassen, beispielsweise Dehydrogenasen, wie Lactatdehydrogenase, Oxidasen, Peroxidasen, Reductasen, Monooxygenasen, Dioxygenasen;
- Transferasen und deren Unterklassen, beispielsweise C₁-Transferasen, Glycosyl-Transferasen, wie Glucosyltransferasen, Fructosyltransferasen,
10 Aminotransferasen, Phospho-Transferasen;
- Hydrolasen und deren Unterklassen, beispielsweise Esterasen, Glycosidasen, wie Glucanase, Fructanase, Peptidasen, beispielsweise Dipeptidylpeptidasen Arg-Gingipain, Lys-Gingipain, Collagenasen, Gelatinasen, Cathepsine, Elastase, Amidasen,
- 15 • Lyasen und deren Unterklassen, beispielsweise C-C-Lyasen, C-O-Lyasen, C-N-Lyasen, C-S-Lyasen;
- Isomerasen und deren Unterklassen, beispielsweise Epimerasen, cis-trans-Isomerasen, intramolekulare Transferasen;
- Ligasen und deren Unterklassen, beispielsweise C-C-Ligasen, C-O-Ligasen,
20 C-N-Ligasen, C-S-Ligasen.

Man kennt heute über 2000 verschiedene Enzyme. Zu ihrer Klassifizierung wurde ein System entwickelt, das Wirkungs- und Substratspezifität berücksichtigt. Daraus ergibt sich, dass zu jedem Enzym spezifische Substrate und/oder
25 Coenzyme (NAD(P), NAD(P)H, FAD, FMN, Liponamid, Ubichinon, Häm, ATP, ADP, AMP, GTP, GDP, GMP, UTP, UDP, UMP, CTP, CDP, CMP, Coenzym A, Thiamindiphosphat, Pyridoxalphosphat, Biotin, Tetrahydrofolat gehören. Diese spezifischen Substrate und/oder Coenzyme müssen als diagnostischer Zusatz vorhanden sein, wenn beispielsweise ein oder mehrere Enzyme als
30 Markersubstanz dienen. Umgekehrt gilt natürlich, dass spezifische Enzyme als diagnostische Zusätze verwendet werden können, wenn spezifische Substrate beispielsweise Zuckerphosphate, Milchsäure/Lactat, Pyruvat, Essigsäure/Acetat,

Propionsäure/Propionat, Ameisensäure/Formiat, Peptide, synthetische Peptide als Markersubstanzen dienen.

Darüber hinaus können die Enzyme kovalent an Trägermaterial gebunden sein.

5

Diagnostische Zusätze können auch solche Substanzen sein, die begleitend vorliegen müssen, um die Markersubstanzen diagnostizieren zu können. Solche Substanzen umfassen:

- 10 • Puffersubstanzen, beispielsweise Natriumphosphat, Natriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat, Kaliumphosphat, Kaliumhydrogenphosphat, Kaliumdihydrogenphosphat, Natriumpyrrophosphat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natriumtetraborat, Essigsäure/Acetat,
- 15 Citronensäure/Citrat, Diethylbarbitursäure, Tris(hydroxymethyl)aminomethan (TRIS), Glycin, Glycylglycin, N-(2-Acetamido)-2-aminoethansulfonsäure (ACES), N-(2-Acetamido)iminodiacetat (ADA), N,N-Bis(2-hydroxyethyl)-2-aminoethansulfonsäure (BES), N,N-Bis(2-hydroxyethyl)glycin (BICINE), 2,2-Bis-(hydroxyethyl)-iminotris(hydroxymethyl)methan (BIS-TRIS), 2-
- 20 (Cyclohexylamino)ethansulfonsäure (CHES), 2-[4-(2-Hydroxyethyl-1-piperazin)]ethansulfonsäure (HEPES), 3-[4-(2-Hydroxyethyl-1-piperazinyl)]propansulfonsäure (HEPPS), 2-Morpholinoethansulfonsäure (MES), 3-Morpholinopropansulfonsäure (MOPS), Piperazin-1,4-bis(2-ethansulfonsäure) (PIPES), N-[Tris(hydroxymethyl)-methyl]-2-
- 25 aminoethansulfonsäure (TES), N-[Tris(hydroxymethyl)-methyl]-glycin (TRICINE);
- Säuren, beispielsweise Schwefelsäure, schweflige Säure, Phosphorsäure, Salzsäure, Essigsäure, Salpetersäure;
- Basen, beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Lithiumhydroxid,
- 30 Ammoniak, Calciumhydroxid, Magnesiumoxid;

- Lösungsmittel, beispielsweise Wasser, Methanol, Ethanol, Isopropanol, Propanol, Glycerin, Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran, Aceton, Butanon, Cyclohexan, Toluol, Methylenchlorid, Chloroform, Alkane, Essigsäurethylester;
- Salze, beispielsweise Magnesiumchlorid, Magnesiumsulfat, Magnesiumnitrat,
5 Calciumchlorid, Calciumsulfat, Calciumnitrat, Eisen(III)chlorid, Eisen(II)chlorid, Zinkchlorid, Zinksulfat, Nickelchlorid, Manganchlorid, Ammoniumsulfat, Natriumsulfat, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Natriumphosphate, Kaliumphosphate;
- andere Substanzen, beispielsweise Glutathion, Rinderserumalbumin,
10 Saccharose, Glucose, Fructose, Trehalose, Polyethylenglycol, Polyvinylpyrrolidon, Wasserstoffperoxid.

In einer speziellen Ausführungsform der Erfindung können die diagnostischen Zusätze in mikroverkapselter Form vorliegen. In einer Mikrokapsel kann eine
15 Vielzahl von Molekülen diagnostischer Zusatzstoffe eingeschlossen sein. Von besonderem Vorteil ist bei der Verwendung von mikroverkapselten diagnostischen Substanzen der auftretende Potenzierungseffekt.

Ganz allgemein können bei der Verwendung mehrkomponentiger
20 Diagnosesysteme gemäß der Erfindung, also von Systemen, bei denen die notwendigen Bestandteile zum Nachweis in mehreren Komponenten gelagert werden, die einzelnen Komponenten getrennt voneinander, jedoch jeweils eingeschlossen in Mikrokapseln, oder auch teilweise mikroverkapselt und teilweise frei vorliegen. Selbstverständlich ist es auch möglich, bei mehr als
25 zweikomponentigen Diagnosesystemen, mindestens zwei Komponenten jeweils mikroverkapselt und mindestens eine andere Komponente frei im Trägermaterial vorrätig zu halten. Essentiell ist jeweils nur, dass eine Reaktion der diagnostischen Zusätze zum gewünschten Endprodukt durch das getrennte Vorhalten der einzelnen Komponenten solange unterbunden wird, bis ein
30 Reaktionspartner durch eine Zerstörung der Mikrokapselwand freigesetzt wird.

Da Abformmaterialien üblicherweise zweikomponentig angeboten werden, kann es vorteilhaft sein, verschiedene Komponenten der Wirkstoffe in verschiedenen Komponenten der Abformmassen, namentlich der Basis- und der Katalysatorpaste, mikroverkapselt oder frei vorzuhalten.

5

Bei der Auswahl von geeigneten Trägermaterialien ist allgemein darauf zu achten, dass diese mit den diagnostischen Substanzen kompatibel sind. Beispielsweise sollte bei der Verwendung von Fluoreszenzfarbstoffen die Trägermaterialien selbstverständlich keine Bestandteile enthalten, die im relevanten Wellenlängenbereich selbst fluoreszieren. Die Forderung nach inerten Trägermaterialien im Sinne der diagnostischen Zielsetzung ist für den Fachmann trivial und kann vom Fachmann problemlos beachtet werden.

Die Erfindung wird nachfolgend durch Beispiele näher erläutert, ohne dass sie durch diese beschränkt werden soll.

15

Anwendungsbeispiel 1

Nachweis von Arg-Gingipain über eine Polyetherabformmasse

20

In einem laborüblichen Dreifingerknetter wurde eine Basispaste hergestellt, indem bis zur Homogenität 53,2 Gewichtsteile eines Aziridinopolyethers, der gemäß Beispiel 12 der DE-PS-17 45 810 erhalten wurde, mit 18,1 g eines hydrierten Palmöls und 6,4 Gewichtsteilen Dibenzyltoluol vermischt wurden. Diese Masse wurde mit 11,8 Teilen eines Copolymers aus Ethylenoxid- und Tetramethylenoxideinheiten einer mittleren molaren Masse von 6500, sowie 0,1 Teilen Laurylimidazol und 5,0 Teilen eines Blockcopolymers aus Ethylenoxid- und Propylenoxideinheiten mit einer mittleren Molmasse von 3500 vereinigt. Diese Masse wurde anschließend mit 5,3 Gewichtsteilen Kieselgur vermischt.

30

Eine Katalysatorpaste wurde durch Homogenisieren von 33,8 Gewichtsteilen Acetyltributylcitrat mit 14,1 Teilen Ethylenoxid-Propylenoxid-Blockcopolymer und

19,0 Teilen eines Sulfoniumsalzes vermischt, das gemäß Beispiel 31 der DE-PS-
25 15 593 erhalten wurde. Diese Masse wurde vereinigt mit 11 Teilen Kieselgur
und 20,5 Teilen pyrogener Kieselsäure sowie 1 Teil Titandioxid. Anschließend
wurden als Puffersubstanzen 0,7 g Tris(hydroxymethyl)aminomethan, 0,8 g
5 Glycylglycin und als Substrat 200 µg N-t-Boc-Val-Pro-Arg-7-Amido-4-methyl-
cumarin zugegeben.

Basis- und Katalysatorpaste wurden im Volumenverhältnis 5:1 vermischt und
härteten nach ca. 8 Minuten zu einem homogenen Gummi aus. Eine Dotierung
10 der Oberfläche dieses Gummis während der Abbindephase mit 2 µl Arg-
Gingipain-haltiger Lösung (Stammlösung: 0,5 mg/ml Arg-Gingipain in 200 mM
Tris(hydroxymethyl)aminomethan pH 7,6) ergab nach wenigen Minuten an dieser
Stelle eine intensiv blaue Fluoreszenzemission bei einer Anregungswellenlänge
von 360 nm.

15

Anwendungsbeispiel 2

Nachweis von Arg-Gingipain auf Alginatprüfkörpern

20 Zu 10 g Alginat (Palgat Plus Quick, Fa. ESPE Dental AG) wurden 20 ml Lösung,
enthaltend 0,12 g Tris(hydroxymethyl)aminomethan, 100 µg N-t-Boc-Val-Pro-Arg-
7-Amido-4-methylcumarin, pH 7,6, gegeben und mit einem breiten Kunststoffspatel
innerhalb 1 min zu einer homogenen Masse geknetet. Während der
Abbindephase wurde der Alginatprüfkörper mit 2 µl Arg-Gingipain-haltiger Lösung
25 (Stammlösung: 0,5 mg/ml Arg-Gingipain in 200 mM Tris-
(hydroxymethyl)aminomethan pH 7,6) dotiert. An dieser Stelle konnte nach 5 min
eine intensiv blaue Fluoreszenzemission bei einer Anregungswellenlänge von
360 nm beobachtet werden.

30

Anwendungsbeispiel 3

Nachweis von Arg-Gingipain über eine Alginatabformmasse in Zahnfleischtaschen

Zu 20 g Alginat (Palgat Plus Quick, Fa. ESPE Dental AG) wurden 40 ml Lösung, enthaltend 0,24 g Tris(hydroxymethyl)aminomethan, 0,26 g Glycylglycin, 200 µg N-t-Boc-Val-Pro-Arg-7-Amido-4-methylcumarin gegeben und mit einem breitem Kunststoffspatel innerhalb 1 min zu einer homogenen Masse geknetet. Die Alginatmasse wurde in einen handelsüblichen Abformlöffel eingebracht und am Ober- oder Unterkiefer eines Parodontitis-Patienten für 5 min plaziert. Intensiv blaue Fluoreszenzemissionen konnte bei einer Anregungswellenlänge von 360 nm an einzelnen Zahnfleischtaschenrändern beobachtet werden.

10

Anwendungsbeispiel 4

Nachweis von Milchsäure auf Alginatprüfkörpern

Zu 5 g Alginat wurden 10 ml Lösung, enthaltend 0,065 g Glycylglycin, 0,06 g Tris(hydroxymethyl)aminomethan, 9 mg NAD, 0,23 mg Phenazinmethosulfat, 0,75 mg 3-(4,5-Dimethylthiazolyl-2)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (MTT), 463 Units Lactatdehydrogenase aus Schweineherz, gegeben und mit einem breitem Spatel innerhalb 1 min zu einer homogenen Masse geknetet. Der Alginatprüfkörper wurde mit 5 µl einer 10 mM Calactat Lösung in 100 mM Tris(hydroxymethyl)aminomethan, pH 9,0, dotiert. Nach 4 min war an der Dotierungsstelle die Entwicklung einer blauen Färbung zu beobachten.

25

Anwendungsbeispiel 5

Bestimmung der Milchsäurebildung über eine Alginatabformmasse auf Zähnen

Zu 20 g Alginat werden 40 ml Lösung, enthaltend 0,26 g Glycylglycin, 0,24 g Tris(hydroxymethyl)aminomethan, 36 mg NAD, 0,9 mg Phenazinmethosulfat, 3 mg 3-(4,5-Dimethylthiazolyl-2)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (MTT), 1850 Units Lactatdehydrogenase aus Schweineherz, gegeben und mit einem breitem Spatel innerhalb 1 min zu einer homogenen Masse geknetet. Die Alginatmasse wird in

30

einen handelsüblichen Abformlöffel eingebracht und am Ober- oder Unterkiefer eines Patienten plziert. Der Patient sollte zuvor die Zähne geputzt und mit einer 1 %igen Saccharose-Lösung gespült haben. Nach 4 min wird der Abformlöffel entnommen. Stellen mit Milchsäurebildung sind an der entstehenden blauen

5 Färbung zu erkennen.

Patentansprüche

1. Verformbares, härtpbares oder filmbildendes Trägermaterial, dadurch gekennzeichnet, dass es für die orts- und stoffspezifische intraorale
5 Diagnose diagnostisch nutzbare Zusatzstoffe enthält, die ohne Kultivierungsschritt zu einem diagnostischen Ergebnis führen.
2. Trägermaterial nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es diagnostisch nutzbare Zusatzstoffe zum intraoralen ortsspezifischen
10 Nachweis von pathogenen Substanzen und/oder von Mikroorganismen oder zum intraoralen ortsspezifischen Nachweis von Substanzen, die auf Munderkrankungen oder Heilungsprozesse hinweisen, enthält.
3. Trägermaterial nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die diagnostisch nutzbaren Zusatzstoffe in
15 mikroverkapselter Form vorliegen.
4. Trägermaterial nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens soviel diagnostische Zusatzstoffe
20 enthalten sind, dass ein diagnostisches Signal wahrgenommen werden kann.
5. Trägermaterial nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die diagnostischen Zusatzstoffe in einer Menge von
25 0,0001 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 0,01 bis 1 Gew.-% enthalten sind.
6. Trägermaterial zur Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass es aus einer der folgenden Gruppen ausgewählt ist:
30
 - (i) Abformmassen oder Filme auf Silikon-, Polyethersilikon-, Polyether-, Alginat- oder Hydrokolloidbasis,

- (ii) Kunststoffe aus der Gruppe Polyethylene, Polypropylene, Poly(meth)acrylate, Polyurethane, Polycarbonate, Polysulfid, Polyvinylchloride oder Kautschuk,
- (iii) Hydrogele auf Polyvinylpyrrolidon- oder Polyvinylalkoholbasis, oder
- 5 (iv) dentale Gipszubereitungen.
7. Trägermaterial nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass es eine Abformmasse auf N-Alkylaziridinopolyetherbasis ist.
- 10 8. Trägermaterial nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass es umfasst:
- (A) 30 bis 96,9999 Gew.-% mindestens eines N-Alkylaziridinopolyethers mit einer Molmasse im Bereich von 1.000 bis 20.000 g/Mol und einer Aziridinoäquivalentmasse im Bereich von 500 bis 8.000 g/Äquivalent,
- 15 (B) 1 bis 10 Gew.-% Startersubstanzen, die geeignet sind, die Aushärtung der N-Alkylaziridinopolyether zu bewirken,
- (C) 1 bis 50 Gew.-% organische Verdünnungsmittel,
- (D) 1 bis 50 Gew.-% Modifikatoren, einschließlich Füllstoffen, Farbstoffe, Pigmente, Thixotropiemittel, Fließverbesserer, polymere Eindicker,
- 20 oberflächenaktiven Substanzen, Geruchsstoffe und Geschmacksstoffe,
- (E) 0,0001 bis 10 Gew.-% diagnostische Zusatzstoffe.
9. Verfahren zur Herstellung von Abbildungen für intraorale orts- und stoffspezifische Diagnosezwecke, dadurch gekennzeichnet, dass
- 25 diagnostisch nutzbare Zusatzstoffe auf verformbare, härtbare oder filmbildende Trägermaterialien, die keine diagnostisch nutzbaren Zusatzstoffe enthalten, in einer solchen Menge aufgebracht werden, dass ein diagnostisches Signal wahrgenommen werden kann, wobei die Zusatzstoffe ohne Kultivierungsschritt zu einem diagnostischen Ergebnis
- 30 führen.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass diagnostisch nutzbare Zusatzstoffe auf verformbare, härtbare oder filmbildende Trägermaterialien, die keine diagnostisch nutzbaren Zusatzstoffe enthalten, in einer Menge aufgebracht werden, dass ein diagnostisches
5 Signal in Form des intraoralen orts- und stoffspezifischen Nachweises von pathogenen Substanzen und/oder von Mikroorganismen oder in Form des intraoralen orts- und stoffspezifischen Nachweises von Substanzen, die auf Munderkrankungen oder Heilungsprozesse hinweisen, wahrgenommen werden kann.
- 10 11. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass die diagnostisch nutzbaren Zusatzstoffe in mikroverkapselter Form vorliegen.
- 15 12. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass die diagnostischen Zusatzstoffe in einer Menge von 0,0001 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 0,01 bis 1 Gew.-%, eingesetzt werden.
- 20 13. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Trägermaterial aus einer der folgenden Gruppen ausgewählt wird:
- (i) Abformmassen oder Filme auf Silikon-, Polyethersilikon-, Polyether-, Alginat- oder Hydrokolloidbasis,
 - 25 (ii) Kunststoffe aus der Gruppe Polyethylene, Polypropylene, Poly(meth)acrylate, Polyurethane, Polycarbonate, Polysulfid, Polyvinylchloride oder Kautschuk,
 - (iii) Hydrogele auf Polyvinylpyrrolidon- oder Polyvinylalkoholbasis, oder
 - (iv) dentale Gipszubereitungen.

14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass als Trägermaterial eine Abformmasse auf N-Alkylaziridinopolyetherbasis ausgewählt wird.
- 5 15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass das Trägermaterial umfasst:
- (A) 30 bis 96,9999 Gew.-% mindestens eines N-Alkylaziridinopolyethers mit einer Molmasse im Bereich von 1.000 bis 20.000 g/Mol und einer Aziridinoäquivalentmasse im Bereich von 500 bis 8.000 g/Äquivalent,
- 10 (B) 1 bis 10 Gew.-% Startersubstanzen, die geeignet sind, die Aushärtung der N-Alkylaziridinopolyether zu bewirken,
- (C) 1 bis 50 Gew.-% organische Verdünnungsmittel,
- (D) 1 bis 50 Gew.-% Modifikatoren, einschließlich Füllstoffen, Farbstoffe, Pigmente, Thixotropiemittel, Fließverbesserer, polymere Eindicker,
- 15 oberflächenaktiven Substanzen, Geruchsstoffe und Geschmacksstoffe,
- (E) 0,0001 bis 10 Gew.-% diagnostische Zusatzstoffe.
- 20 16. Verfahren für die gleichzeitige multiple sowie orts- und stoffspezifische intraorale Befunderhebung, umfassend die Schritte: Abdrucknahme mit verformbarem, härtbarem oder filmbildendem Trägermaterial, das diagnostisch wirksame Zusatzstoffe enthält, und gegebenenfalls Auftragen weiterer diagnostisch wirksamer Zusatzstoffe, oder Abdrucknahme mit verformbarem, härtbarem oder filmbildendem Trägermaterial, das keine
- 25 diagnostisch wirksamen Zusatzstoffe enthält, und Auftragen diagnostisch wirksamer Zusatzstoffe.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/05418

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K49/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 17 45 810 A (ESPE PHARM PRAEP) 2 January 1970 (1970-01-02) claims	1-16
Y	DE 197 53 456 A (ESPE DENTAL AG) 10 June 1999 (1999-06-10) page 2, line 37; claims 1,16 page 2, line 42 page 4, line 8 - line 13	1-14
Y	WO 95 07286 A (UNIV GEORGIA) 16 March 1995 (1995-03-16) page 13, line 20 - line 32	1-16
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 January 2001

Date of mailing of the international search report

23/01/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Berte, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Application No.

PCT/EP 00/05418

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; YAMAMOTO, KENJI ET AL: "Preparation of peptide-substituted coumarins as fluorescent substrates fo determination of Lys-gingipain activity" retrieved from STN Database accession no. 131:144857 XP002156957 abstract & JP 11 228597 A (TAIHO PHARAMCEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 24 August 1999 (1999-08-24)</p>	1-16
Y	<p>EP 0 304 871 A (DENTSPLY MANAGEMENT CORP) 1 March 1989 (1989-03-01) cited in the application</p>	1-16
X	<p>page 5, line 29 - line 32; claims 1,9-11,16,17</p>	1

ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210

Continuation of box I.2

Present patent claims 1-16 relate to a disproportionately large number of possible compounds and products. In fact, they encompass so many alternatives that they appear to lack clarity (and/or conciseness) according to the terms of Article 6 PCT to such an extent that a meaningful search seems impossible. For this reason, the search was restricted to parts of the claims that seemed to be clear (and/or concise), i.e. the embodiments.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case, irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report (Article 19 PCT) or during any Chapter II procedure whereby the applicant provides new claims.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. J. Appl. Application No

PCT/EP 00/05418

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 1745810 A	02-01-1970	DE 1544837 A FR 1423660 A GB 1044753 A US 3453242 A	09-04-1970 24-03-1966 01-07-1969
DE 19753456 A	10-06-1999	NONE	
WO 9507286 A	16-03-1995	US 5523390 A US 5475097 A EP 0717747 A US 6017532 A WO 9511298 A US 5707620 A	04-06-1996 12-12-1995 26-06-1996 25-01-2000 27-04-1995 13-01-1998
JP 11228597 A	24-08-1999	NONE	
EP 0304871 A	01-03-1989	AU 2149688 A JP 1107155 A NO 883780 A	02-03-1989 25-04-1989 27-02-1989

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. J. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/05418

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K49/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 17 45 810 A (ESPE PHARM PRAEP) 2. Januar 1970 (1970-01-02) Ansprüche	1-16
Y	DE 197 53 456 A (ESPE DENTAL AG) 10. Juni 1999 (1999-06-10) Seite 2, Zeile 37; Ansprüche 1,16 Seite 2, Zeile 42 Seite 4, Zeile 8 - Zeile 13	1-14
Y	WO 95 07286 A (UNIV GEORGIA) 16. März 1995 (1995-03-16) Seite 13, Zeile 20 - Zeile 32	1-16
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Aussetzung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. Januar 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

23/01/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Berte, M

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; YAMAMOTO, KENJI ET AL: "Preparation of peptide-substituted coumarins as fluorescent substrates for determination of Lys-gingipain activity" retrieved from STN Database accession no. 131:144857 XP002156957 Zusammenfassung & JP 11 228597 A (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 24. August 1999 (1999-08-24)	1-16
Y	EP 0 304 871 A (DENTSPLY MANAGEMENT CORP) 1. März 1989 (1989-03-01) in der Anmeldung erwähnt	1-16
X	Seite 5, Zeile 29 - Zeile 32; Ansprüche 1,9-11,16,17	1

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-16 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen oder Produkte. In der Tat umfassen sie so viele Wahlmöglichkeiten daß sie im Sinne von Art. 6 PCT in einem solchen Maße unklar (und/oder zu weitläufig gefasst) erscheinen, als daß sie eine sinnvolle Recherche ermöglichen. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, die als klar (und/oder knapp gefaßt) gelten können, nämlich die Anwendungsbeispiele.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inte. nales Aktenzeichen

PCT/EP 00/05418

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 1745810 A	02-01-1970	DE 1544837 A FR 1423660 A GB 1044753 A US 3453242 A	09-04-1970 24-03-1966 01-07-1969
DE 19753456 A	10-06-1999	KEINE	
WO 9507286 A	16-03-1995	US 5523390 A US 5475097 A EP 0717747 A US 6017532 A WO 9511298 A US 5707620 A	04-06-1996 12-12-1995 26-06-1996 25-01-2000 27-04-1995 13-01-1998
JP 11228597 A	24-08-1999	KEINE	
EP 0304871 A	01-03-1989	AU 2149688 A JP 1107155 A NO 883780 A	02-03-1989 25-04-1989 27-02-1989